

Ostre białaczki szpikowe (ang. *acute myeloid leukemia* - AML) to nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego, które w większości przypadków są nieuleczalne. Charakteryzują się blokowaniem różnicowania i niekontrolowaną proliferacją niedojrzałych białych krwinek w szpiku kostnym. W przeciągu ostatnich 40 lat terapia AML nie uległa zmianom a poza przeszczepem szpiku kostnego w większości przypadków choroba kończy się śmiercią. Pomimo pewnych postępów w terapii AML, przeżywalność pacjentów to ok 50% a chemioterapia niesie duże ryzyko u starszych osób. Niestety częstość występowania AML wzrasta z wiekiem co zmniejsza odsetek osób kwalifikujących się do przeszczepu. AML są nowotworami złośliwymi, co oznacza, że ich komórki atakują inne tkanki a to może komplikować leczenie. Dlatego nadal poszukiwane są skuteczne i bezpieczne metody terapii AML.

Retinoidy takie jak kwas all-trans retinowy (ang. *all-trans retinoic acid* - ATRA) są naturalnymi pochodnymi witaminy A, które jak udowodniono wykazują silne działanie przeciwnowotworowe w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej (ang. *acute promyelocytic leukaemia* - APL) jednego z podtypów AML. W latach 80 ubiegłego stulecia wykazano, iż komórki APL są wrażliwe na ATRA, fizjologicznie aktywny metabolit witaminy A, który jako pojedynczy czynnik skutecznie różnicuje klony białaczkowe prowadząc do remisji choroby u ponad 80% pacjentów. Obecnie dzięki zastosowaniu ATRA w połączeniu z innymi lekami APL stała się uleczalną chorobą. Sukces w leczeniu APL dał nadzieję na opracowanie nowych terapii w przypadku innych podtypów AML przy zastosowaniu ATRA i/lub innych substancji.

Niestety mimo obiecujących wyników ATRA ma niewielki wpływ w terapii podtypów AML innych niż APL. Brak odpowiedzi innych podtypów AML na kwas retinowy wynika częściowo z wyłączenia genów normalnie atakowanych przez ATRA, co powoduje niewrażliwość na ten lek. Bardzo mało wiadomo na temat oporności innych podtypów AML na działanie ATRA. Braki w wiedzy ograniczają wykorzystanie kwasu all-trans retinowego w leczeniu białaczek szpikowych innych niż APL. Naszym długoterminowym celem jest opracowanie nowych i skutecznych terapii przeciwnowotworowych w leczeniu AML.

Chcemy poznać mechanizmy wyłączenia i zmiennej odpowiedzi genów, które są celem dla ATRA. W szczególności chcemy skupić się na zmianach epigenetycznych (dziedziczne zmiany w funkcji genów, które nie są związane z sekwencją DNA) oraz odnalezienie leków, które odblokują odpowiedź innych podtypów AML na retinoidy.

Naszym zdaniem, oporność nie-APL AML na terapię ATRA jest w dużym stopniu zależna od równowagi pomiędzy receptorami RAR $\alpha$  i RAR $\gamma$  oraz cząsteczkami miRNA, które regulują ekspresję genów. W tej propozycji chcemy się skupić przede wszystkim na receptorze RAR $\gamma$  i na tym, co się dzieje, gdy wyłączymy maszynię regulacyjną RAR $\gamma$ .